

<https://helda.helsinki.fi>

---

## SGLT2:n estäjä - yllättävä diabetes- ja verenpainelääke

Strandberg, Timo

2016

---

Strandberg , T 2016 , ' SGLT2:n estäjä - yllättävä diabetes- ja verenpainelääke ' , Suomen lääkärilehti , Vuosikerta. 71 , Nro 9 , Sivut 658-661 . <  
<http://www.fimnet.fi/cl/laakarilehti/pdf/2016/SLL92016-658.pdf> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/223898>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

PÄIVI RUOKONIEMI, ERKKI ELONEN, ANNIKA KALLIOKOSKI, JORMA LAHTELA, ESA LEINONEN,  
MARIA PAILE-HYVÄRINEN, JAANA PUHAKKA  
PAIVI.RUOKONIEMI@FIMEA.FI

**TIMO STRANDBERG**  
LKT, professori  
Helsingin yliopisto ja Hyks  
Oulun yliopisto, elinikäisen  
terveyden tutkimusyksikkö

## SGLT2:n estäjä – yllättävä diabetes- ja verenpainelääke

- SGLT2:n estäjät pienentävät plasman glukoosipitoisuutta uudella mekanismilla eli lisäämällä glukoosin eritystä virtsaan.
- Osmoottisen diureesin ohella myös natriumin erityis lisääntyy lievästi ja paino sekä etenkin systolinen verenpaine laskevat.
- Haittavaikutuksina voi ilmetä yleensä lieviä urogenitaali-infektioita.
- Suuren riskin tyypin 2 diabeetikoilla SGLT2:n estäjän liittäminen muuhun tavanomaiseen hoitoon vähensi kardiovaskulaaritapahtumia ja kokonaiskuolleisuutta.
- Lääke on toistaiseksi tarkoitettu vain tyypin 2 diabeteksen hoitoon.

Joskus uusi lääke tulee kuin nurkan takaa – poikkeava vaikutusmekanismi ja yllättävän hyvä vaikutus. Tämä pätee mainiosti diabeteslääke SGLT2:n estäjiin (Sodium-Glucose CoTransporter), jotka glukoosia virtsaan erittämällä pienentävät veren glukoosipitoisuutta. Ne näyttävät myös vähentävän sydän- ja verisuonitauteja,

van kuumetta ja vaikuttavan muun muassa malariaan. Myöhemmin floritsiinin huomattiin olevan suurilla annoksilla myös glukosurinen ja painoa alentava. Niinpä floritsiini siirtyi nefrologien tutkimustyökaluksi, jolla selvitettiin mm. munuaisten hemodynaamiikkaa ja tubulusten toimintaa. Sen avulla löytyi myös munuaisten proksimaalisesta tubuluksesta aktiivinen kuljetusjärjestelmä, SGLT.

SGLT:tä on useita muotoja, mutta toistaiseksi suurimman kliinisen mielenkiinnon kohteina ovat olleet SGLT1 ja SGLT2. SGLT1 esiintyy monissa kudoksissa, ja suolistossa se on keskeinen tekijä glukoosin ja galaktoosin imeytymisessä. SGLT2 esiintyy puolestaan vain munuaisissa, missä se pääosin vastaa glukoosin takaisin imeytymisestä proksimaalisessa tubuluksessa. Tällöin virtsaan ei normaalisti erity glukoosia.

Tällä perusteella voisi ajatella, että omena päivässä pitää diabeteslääkärin loitolla. Floritsiinista ei kuitenkaan ole diabeteksen ”luontaislääkkeeksi”, se kun estää molempien SGLT-kuljettimien toimintaa ja suolistovaikutus johtaa helposti osmoottiseen ripuliin.

SGLT1:n ja SGLT2:n toimintojen erottaminen ja niiden kloonaaminen 1980–90-luvuilla lopulta johti synteettisten SGLT2:n estäjien kehittämiseen ja kliiniseen käyttöön vuosina 2012–14 (2). Niiden todettiin pienentävän merkittävästi veren glukoosipitoisuutta ihmisellä. Havainto johti suurten päätetapahtumatutkimusten käynnistämiseen.

Glukoosin lisäksi SGLT2:n estäjä lisää myös natriumin erittymistä virtsaan munuaisten prok-

### *SGLT2:n estäjät edistävät painonlaskua ja parantavat siten insuliiniherkkyyttä.*

jotka ovat tyypin 2 diabeetikoiden suurin kuolinsyy. SGLT2:n estäjät tuovat tyypin 2 diabeteksen hoitoon uuden kohde-elimen – munuaisten – ja sen myötä mahdollisesti paradigman muutoksen (taulukko 1). Erityisen tärkeä piirre on, että SGLT2:n estäjät tuovat uutta myös diabeetikoiden verenpainetaudin hoitoon ja diabeettisen nefropatian estoon. Vaikka ensimmäisten päätetapahtumatutkimusten hyvät tulokset ovat tiedossa, lääkeryhmän merkitys ja turvallisuus koko diabeteshoidon kentässä vaatii lisätutkimuksia.

#### **Vaikutusmekanismi**

Itse asiassa SGLT:n estäjät ovat lymyneet nurkan takana kauan. Nyt kliinisessä käytössä olevien synteettisten valmisteiden esikuva, floritsiini, on tunnettu yli 200 vuotta (1). Ranskalaiset kemistit eristivät sen vuonna 1835 omenapuun rungon kuoresta ja sitä on kaikkialla omenakasvissa. Kiniinin tapaan yhdisteen arveltiin alenta-

#### **KIRJALLISUUTTA**

- 1 Ehrenkranz JRL ym. Phlorizin: a review. *Diab Metab Res Rev* 2005;21:31–8.
- 2 Mudaliar S ym. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effect on renal and intestinal glucose transport. *Diabetes care* 2015;38:2344–53.
- 3 Škrlec M ym. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:96–103.
- 4 De Nicola L ym. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2014;64:16–24.
- 5 Gilbert RE. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? *Kidney Int* 2014;86:693–700.

TAULUKKO 1.

**Diabeteslääkkeiden kohteet ja vaikutus glukoosiaineenvaihduntaan**

Lääkeryhmä	Kohde-elin	Vaikutus glukoosiaineenvaihduntaan
Insuliini	Maksa, perifeeriset kudokset	Vähentää glukoosin tuotantoa ja lisää glukoosin käyttöä
Sulfonyyliurea, glinidi	Haima	Stimuloi insuliinieritystä
Metformiini	Maksa, perifeeriset kudokset?	Vähentää glukoosin tuotantoa, mahdollisesti lisää insuliiniherkkyyttä
Glitatonit	Maksa, perifeeriset kudokset	Lisää insuliiniherkkyyttä
Inkretiinihormonien stimuloijat (DPP-4:n estäjät, GLP-1-agonisti)	Suolisto, epäsuorasti haima	Lisää glukoosiriippuvaista insuliinin eritystä, vähentää glukagonin eritystä
Alfa-glukosidaasin estäjä	Suolisto	Hidastaa hiilihydraattien imeytymistä
SGLT2:n estäjä	Munuainen	Lisää glukoosin eritystä virtsaan; epäsuorasti vähentää insuliini-resistenssiä ja lisää insuliiniherkkyyttä

- 6 Muskiet MH ym. Antihypertensive effects of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 Nov 24. pii: S2213-8587(15)00457-X. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00457-X. [Epub ahead of print]
- 7 Weber MA ym. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 Nov 27. pii: S2213-8587(15)00417-9. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00417-9. [Epub ahead of print]
- 8 Tikkanen I ym. EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38:420–8.
- 9 Dardi I ym. SGLT2 inhibitors. *Biochem Pharmacol* 2015;ePub.
- 10 Parveen R ym. Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus: systematic review of randomized controlled trials. *Expert Opin Pharmacother* 2015 Dec 9;1–11. [Epub ahead of print]
- 11 Scheen AJ. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2015;ePub.
- 12 Strandberg TE ym. Associations of fasting blood glucose with cholesterol absorption and synthesis in nondiabetic middle-aged men. *Diabetes* 1996;45:755–61.

simaalisessa tubuluksessa (2,3,4,5). Tässä se eroaa perinteisistä diureeteista, jotka vaikuttavat erityyseen Henlen lingossa tai distaalisessa tubuluksessa. SGLT2:n estäjän aikaansaama osmoottinen diureesi, painonlasku ja lievä natriureesi – mahdollisesti muutkin mekanismit – ovat syynä verenpaineen laskuun, glomerulusten hyperfiltraation vähenemiseen ja niiden kautta edullisiin verisuoni- ja munuaisvaikutuksiin (3,6,7,8).

#### Farmakologiset ja kliiniset vaikutukset

Yksityiskohtaisia kliinisiä vaikutuksia on kuvattu tuoreissa katsauksissa (2,9,10,11), ja seuraavassa esitellään vain pääpiirteitä. SGLT2:n estäjiä on nyt kliinisessä käytössä kolme: dapagliflotsiini, empagliflotsiini ja kanagliflotsiini. Niillä on eroja esimerkiksi SGLT2/SGLT1-selektiivisyyden ja glukoosipitoisuutta pienentävän tehon suhteen. Erojen kliininen merkitys on vielä osin epäselvä.

SGLT2:n estäjien HbA<sub>1c</sub>-pitoisuutta alentava vaikutus on noin 0,5–1,5 prosenttiyksikköä potilailla, joilla lähtötaso on 8–9 %. Lääke edistää diabeetikolla painonlaskua ja parantaa sitä kautta myös insuliiniherkkyyttä. Paino laskee ensimmäisten hoitokuukausien aikana keskimäärin 2–5 % (1,5–6 kg) ja tasoittuu pitkäaikaisessa

hoidossa. Painon väheneminen johtuu alkuun osin diureesin lisääntymisestä mutta pääosin glukoosin erittymisen aiheuttamasta kalorien menetyksestä. Vaikuttaa siltä, että lopputuloksena on rasvan ja etenkin viskeraalisen rasvan väheneminen. Tämä on tyyppin 2 diabeetikoille tyyppillisen metabolisen oireyhtymän kannalta edullista.

SGLT2:n estäjät saattavat kohentaa haiman beetasolujen toimintaa. Glukagonin erityksen lisäksi SGLT2:n estäjien vaikutus on insuliinista riippumaton, se ei yksinään aiheuta hypoglykemiaa, mikä on merkittävä etu.

Osmoottinen diureesi vaikuttaa nestetasapainoon, verenpaineeseen ja munuaisten toimintaan. Hyödyllisiä munuaisvaikutuksia ovat int-raglomerulaaripaineen ja hyperfiltraation väheneminen sekä albuminurian hidastuminen. Systolinen verenpaine laskee keskimäärin 3–4 Hgmm, diastolinen vähemmän. Tulos vastaa siis hyvin yhden verenpainelääkkeen vaikutusta ja saattaa korostua muiden verenpainelääkkeiden kuin diureettien käyttäjillä (6,7).

Natriureesia ja verenpaineen laskua lukuun ottamatta SGLT2:n estäjien vaikutukset glukosiiniin, kaliumiin ja uraattiin ovat perinteisten tiatsididiureettien peilikuvia ja kliinisesti edullisia. Tiatsididiureeteista poiketen SGLT2:n estäjillä saattaa myös olla epäedullisia vaikutuksia kalsium- ja fosfaattiaineenvaihduntaan, mutta vaikutusten kliinisestä merkityksestä ei ole näyttöä.

SGLT2:n estäjät suurentavat jonkin verran LDL-kolesterolipitoisuutta ja myös HDL-kolesterolipitoisuutta. LDL-pitoisuuden suurenemisen syy ja kliininen merkitys on epäselvä, mutta mekanismina saattaa olla kolesteroliaabsorption lisääntyminen glukoosipitoisuuden pienentyessä (12,13). HDL-pitoisuuden suureneminen saattaa sen sijaan selittyä painonlaskulla ja viskeraalisen rasvan vähenemisellä.

#### Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittoja tutkimuksissa ovat olleet – glukosuriaan sopien – virtsatie- ja erityisesti genitaalialueen infektiot. Niitä on esiintynyt muutamalla prosentilla potilaista. Ne ovat yleisimpiä naisilla, yleensä lieviä ja rutiininomaisesti hoidettavia. Genitaalialueen haitat voivat kuitenkin korostua lihavilla ja todennäköisesti myös vanhoilla potilailla, joita tähänastisissa tutkimuksissa on ollut vähän.

**TAULUKKO 2.**

**SGLT2:n estäjän monet vaikutukset.**

Kohde	Vaikutus	Mekanismi
<b>VERENKIERTOELIMISTÖ</b>		
Verenpaine	Laskee	Osmoottinen diureesi, natriumin erityis, valtimoiden jäykkyyden vähentyminen? uraatin erityis?
Pulssi	Ei vaikutusta	
Valtimoiden jäykkyys	Vähenee	Glukoosipitoisuuden pieneneminen
Sympaattinen hermosto	Aktiivisuus vähenee	
<b>ENDOKRINOLOGIA</b>		
Glukoosipitoisuus	Pienenee	Glukoosin reabsorption esto
Insuliini	Laskee	Glukoositason ja painon lasku
Lipidit	LDL-kolesteroli- ja HDL-kolesteroli-pitoisuudet suurenevät jonkin verran	Glukoositason ja painon lasku lisää kolesterolia? Parantunut insuliiniherkkyys suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta?
Uraatti	Laskee	Eritys
Paino	Laskee	Diureesi, kalorien menetys
Viskeraalirasva	Vähenee	Painonlasku
<b>NESTETASAPAINO, MUNUAISET, ELEKTROLYYTIT</b>		
Plasmavolyymi	Vähenee /ei vaikutusta	Osmoottinen diureesi
P-natrium	Ei vaikutusta	
P-kalium	Ei vaikutusta	
P-kalsium	Laskee?	?
Glomerulusten hyperfiltraatio	Vähenee	Tubuloglomerulaarinen takaisinkytkentä
Albuminuria	Vähenee	Glomerulusten hyperfiltraation väheneminen

13 Simonen PP ym. Diabetes contributes to cholesterol metabolism regardless of obesity. *Diabetes Care* 2002;25:1511–5.

14 Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38:1638–42.

15 Tancredi M ym. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *NEJM* 2015;373:1720–32.

16 Zinman B ym. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *NEJM* 2015;ePub.

Vaikutusmekanismin huomioon ottaen on ehkä yllättävää, että kliinisissä tutkimuksissa ei ole tullut esiin erityisiä elektrolyytteihin tai nestetasapainoon liittyviä haittoja. Tosin tutkimuksista on yleensä rajattu pois potilaat, jotka ovat näiden haittojen suhteen suurimmassa riskissä (esimerkiksi eGFR < 30–45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Potentiaalisesti vaarallisin SGLT2:n estäjiin liitetty haittavaikutus on ketoasidoosi. Se näyttää kuitenkin harvinaiselta tyypin 2 diabeetikoilla. Tähänastisissa tutkimuksissa ketoasidoosin esiintyvyys on ollut enintään 0,1 %:n luokkaa (14) ja yleensä mukana on ollut muita altistavia tekijöitä. SGLT2:n estäjän käytön aikana kehittyvä ketoasidoosi on kuitenkin salakavala, koska

veren glukoosipitoisuus voi olla normaali. Tämän sinänsä harvinaisen haitan muistaminen on tärkeää, jos SGLT2:n estäjää käyttävän diabeetikon vointi huononee.

**Pitkäaikaisvaikutukset**

Tyypin 2 diabeetikoiden ennusteeseen vaikuttaa merkittävimmin sydän- ja verisuonitautisairastavuus (15). Vaikka liika glukoosi on epäilemättä toksista, pelkän hyperglykemian hoidon vaikutusta valtimotautiriskiä on tähän asti ollut vaikea osoittaa.

Siksi olikin yllättävää, että ensimmäisessä julkaistussa päätetapahtumatutkimuksessa empaglifloziinilla voitiin osoittaa valtimotautitapahtumien ja myös kokonaiskuolleisuuden pieneneminen (EMPA-REG, 16). Samantyyppisiä kardiovaskulaarituloksia odotetaan myös dapaglifloziinilta, mutta varsinaiset päätetapahtumatutkimukset ovat sen osalta vielä kesken.

Valtimosuojan mekanismi on todennäköisesti monitekijäinen, mutta koska myös sydämen vajaatoiminta väheni, yksi selitys on lääkkeen aiheuttama osmoottinen diureesi, lievä natriureesi ja verenpaineen lasku. On huomattava, että tähänastiset tutkimukset on tehty suuren riskin potilailla, joita hoidettiin mm. statiineilla ja ACE:n estäjillä / ATR:n salpaajilla. Näillä lääkkeillä on kardiovaskulaaririskin kannalta synergististä vaikutusta, ja statiinit estävät myös SGLT2:n estäjän käyttöön mahdollisesti liittyvää LDL-kolesterolipitoisuuden suurenemista.

**Kliininen käyttö**

SGLT2:n estäjät on nyt tarkoitettu vain tyypin 2 diabeetikoiden hoitoon, mutta niiden käyttöä tutkitaan myös tyypin 1 diabeteksen hoidossa, jossa niistä odotetaan olevan apua. Tyypin 1 diabetespotilailla on kuitenkin erityisesti huomioitava normoglykemisen ketoasidoosin riski.

Poikkeavan vaikutusmekanisminsa ja vähäisen hypoglykemiariskinsä takia SGLT2:n estäjä voidaan hyvin yhdistää muihin diabeteslääkkeisiin, mukaan lukien insuliiniin. Tällöin tulee kuitenkin painonlaskun myötä varautua vähentämään veren glukoosipitoisuutta pienentävien muiden lääkkeiden annosta.

Parhaimmillaan SGLT2:n estäjät lienevät hoidettaessa sellaista keski-ikäistä, hypertensiivistä, tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, jonka munuaistoiminta on vielä säilynyt (eGFR > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Tällaiset potilaat hyöty-

17 Charokopou M ym. Cost-effectiveness of dapagliflozin versus DPP-4 inhibitors as an add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus from a UK healthcare system perspective. BMC Health Serv Res 2015;15:496. doi: 10.1186/s12913-015-1139-y.

18 Yki-Järvinen H. Sokerin, suolan ja veden poisto kannattaa. Aikakauskirja Duodecim 2016;132:201–2.

vät myös lääkkeen käyttöön liittyvästä painon- ja verenpaineenlaskusta sekä mahdollisesta munuaissuojasta. Brittiläisen analyysin mukaan SGLT2:n estäjän lisääminen metformiiniin on myös kustannusvaikuttavaa (17). Miellenkiintoiseksi käyttöaiheeksi voi tulevaisuudessa osoittautua myös sydämen vajaatoiminnan hoito (18). Toistaiseksi olisin kuitenkin pidättyväinen SGLT2:n estäjien käytössä hoidettaessa hauraita, monisairaita vanhusdiabeetikkoja (11). Heidän munuaistoimintansa on yleensä heikentynyt, ja he ovat herkkiä nestetasapainon muutoksille ja absoluuttisen insuliinipuutteen takia myös ketoasidoosille. Lisäksi urogenitaaliongelmat ja luustohaitat saattavat korostua iäkkäillä potilailla. Vaikka EMPA-REG-tutkimuksen osallistujat olivat monisairai-

ta potilaita, vain 9 % heistä oli yli 75-vuotiaita, eikä hoidon hyödystä ja haitoista vanhimmassa ryhmässä ole vielä tietoa.

### Päätelmät

SGLT2:n estäjät saattavat hyvin merkitä hoitokäytännön muutosta tyyppin 2 diabeteksen hoidossa. Ne myös osoittavat, miten moderni lääketutkimus voi varsin nopeasti muuntaa fysiologisen mekanismin – sitten kun se todetaan – hyödyllisen lääkehoidon kohteeksi. ●

### SIDONNAISUUDET

Timo Strandberg: Konsultointipalkkiot (Amgen, MSD, Novo Nordisk Pharma, Pfizer, Sanofi Aventis), palkkiot osallistumisesta tutkimuksen toteutukseen (Oxford University), lisenssitulot ja tekijänpalkkiot (WSOY, Duodecim, Suomen Lääkärilehti), osakkeet/optiot (Orion), matka-, majoitus- tai kokouskulut (EU Geriatric Medicine Society).